



**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE POST - GRADO**

**Patrón de resistencia a drogas antituberculosas en  
pacientes con tuberculosis multidrogo-resistente en la  
Red Asistencial Sabogal – EsSalud (2002-2011)**

**Trabajo de Investigación**

Para optar el Título de Especialista en Neumología

**AUTOR**

**Fredy Hinojosa Galindo**

LIMA – PERÚ  
2012

## **RESUMEN**

**TITULO:** “Patrón de resistencia a drogas antituberculosas en pacientes con tuberculosis multidrogo-resistente en la Red Asistencial Sabogal – EsSalud (2002-2011)”

**AUTOR:** Fredy Hinojosa Galindo, Médico de la especialidad de Neumología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren.

**ASESOR:** Dr. Carlos Iberico Barrera, Médico Asistente del servicio de Neumología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren.

### **Formulación del Problema**

¿Cuáles son los patrones de resistencia a drogas antituberculosas en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente durante 2002 al 2011 en la Red Asistencial Sabogal EsSalud?

### **Objetivo Principal**

Identificar los patrones de resistencia a drogas antituberculosas en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente en la Red Asistencial Sabogal EsSalud entre 2002 al 2011.

### **Metodología**

Estudio de diseño retrospectivo y metodología observacional, transversal y descriptivo. Una vez recolectados los datos de cada paciente en la ficha respectiva, la información obtenida se deposito en una base de datos bajo el Programa SPSS V. 15.0, en el que se realizo el procesamiento y análisis. Se realizo un análisis univariado para los resultados de edad, sexo, nivel nutricional, procedencia, grado de instrucción, condición de ingreso y resistencia a drogas para obtener tasas, frecuencias y medias.

### **Resultados**

Se encontraron que de los 536 casos ingresados al esquema de retratamiento para TB MDR, solo 349 (65%) contaban con pruebas de sensibilidad, de estos 35 (6.5%) resultaron siendo pansensibles por lo que retornaron a un esquema primario, 29 (5.4%) monoresistentes y 22 (4.1%) poliresistentes, quedando 263 (49%) casos como muestra. 120 (46%) son del sexo femenino y 143 (54%) del sexo masculino. Con respecto a la condición de ingreso se encontró 84 (32%) era antes tratado y 179 (68%) fueron casos nuevos.

Se observo un incremento, en el tiempo, del porcentaje de TBC MDR (de 1.2% el 2002 a 5.2% el ultimo año. Los patrones de multidrogoresistencia predominantes fueron de H, R, S (19,3%) y la multidrogoresistencia estricta (18,3%). Se observo un incremento de resistencia a drogas de segunda línea, pero en menor proporción a lo reportado a nivel nacional. No se encontró resistencia a la Cicloserina. Las características epidemiológicas encontradas fueron similares al resto de estudios nacionales, es decir más frecuente en varones, frecuente en la población económicamente activa. Se evidencio tendencia al incremento de la TB XDR.

### **Palabras Clave:**

Tuberculosis – Multidrogoresistencia – Patrón de resistencia

# **I. Planteamiento del estudio**

## **1. Planteamiento del problema**

### **1.1. Descripción del problema**

La Tuberculosis (TB), convive con la humanidad desde sus albores y así como las civilizaciones han evolucionado, el bacilo de Koch también lo ha hecho resistiéndose a quedar relegado.<sup>1</sup>

La incidencia global de TB en el mundo en el 2005 estimada por la OMS fue de 8'811,000 casos;<sup>2</sup> esta cifra representó una tasa global de 136/100,000 habitantes.

La OMS ha estimado que entre el 2000 y 2020, doscientos millones de personas enfermaran y treinta y cinco morirán de tuberculosis, cada año cerca de 9 millones padecen de tuberculosis y mueren al menos 2 millones.<sup>2.1</sup>

Antes del descubrimiento de los antibióticos para la TB, la mortalidad era de 50-60% a cinco años.<sup>3-4</sup>

En el tratamiento de la TB multidrogorresistente (TB-MDR), existen limitaciones desde el punto de vista de la seguridad de los fármacos de segunda y tercera línea que afectan la calidad de la terapéutica farmacológica. La información insuficiente en relación a estudios integrados a la práctica clínica, posibilita que se produzcan errores en la terapéutica, incrementando el riesgo de presentar riesgos adversos y mortalidad.

Desde 1997 el PNCT (Programa Nacional de Control de la TB), actualmente ESN-PCT (Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis), está utilizando un régimen terapéutico estandarizado para pacientes con tuberculosis multidrogorresistente basado en fármacos de segunda línea, indicado a fracasos al esquema secundario siguiendo las recomendaciones de la OMS.

En nuestro país viven menos del 5% de la población de América Latina y El Caribe, pero cada año reporta con el 25% del total de casos de TB en esta región.

De acuerdo a los datos tomados por el MINSA, cada hora cuatro peruanos son diagnosticados con tuberculosis (TB). En el 2007 se han detectado 34,811 personas con TB de las cuales, 2,100 son producidos por cepas mutantes multidrogorresistentes (TB-MDR); debe considerarse también que desde 1997 a la fecha en nuestro país se han comprobado más de 17,000 casos con TB-MDR, donde la mayoría fue confirmada por pruebas de laboratorio o porque no se curaron con las drogas comunes y sólo se curaron un 60% aproximadamente.

A partir de 1999, el PNTC de la universidad de Harvard, la ONG Socios en Salud-sucursal Perú y la OPS/OMS a través de un proyecto iniciaron el uso de un régimen de tratamiento individualizado para pacientes con TB-MDR, que no reúnen los criterios de inclusión al esquema estandarizado para TB-MDR o que haya fracasado a dicho

esquema.

Estas dos experiencias, han demostrado que una proporción importante de los pacientes que reciben un tratamiento para TB-MDR presentan aún tasas altas de prevalencia, siendo la causa de este problema situaciones de escasa supervisión terapéutica, esquemas no estandarizados, mala adherencia, desabastecimiento de drogas, escaso control institucional de infecciones y la coinfección por VIH/Sida.

## **1.2. Antecedentes**

**Ortiz Anchari C.** <sup>6</sup> en un estudio descriptivo-retrospectivo en 83 HC, con el objetivo de caracterizar los perfiles de resistencia a drogas antituberculosas de primera línea en pacientes con tuberculosis drogorresistentes entre el 2005 al 2008. Los resultados obtenidos concluyeron en que los niveles de monoresistencia globales más altas estuvo asociado a Isoniacida (96.4%), Rifampicina (89.2%) y Estreptomina (80.7%). El nivel de multidrogorresistencia global más alto fue de 85.5%. El nivel de poliresistencia más alto estuvo asociado a Isoniacida y Estreptomina (3.6%). El nivel de panresistencia estuvo en 21.4%. El nivel de sospecha de TB-XDR fue de 22.9%.

**Llauca Flores, P.C.** <sup>6.1</sup>, reviso las fichas clínicas de los casos diagnosticados durante el año 2007 para ver la susceptibilidad antimicrobiana y patrones de resistencia de cepas sensibles de *Mycobacterium tuberculosis* en el establecimiento penitenciario Lurigancho, seleccionando como variables a evaluar esquema de

tratamiento y susceptibilidad a drogas de primera y segunda línea emitido por el instituto nacional de salud, teniendo como resultados que el 76,1% de los casos fueron sensibles, 23,9% presento algún grado de resistencia, así mismo se encontró que existen cepas multirresistentes en el 1,9% de pacientes nunca tratados y en el 8% de pacientes antes tratados, demostrando relación entre el grado de resistencia y el tipo de paciente evaluado (nunca tratado, antes tratado)

**Bustinza Oviedo LE**, revisó 119 HC de pacientes con TB-MDR que presentaron RAFA (2000-2004), con el objetivo de determinar su perfil clínico-epidemiológico, mediante un estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo. El análisis de los resultados de este autor, concluyeron en que la casuística de pacientes MDR con RAFA según edad y sexo está acorde con otros estudios por el NCT, gran proporción de estos pacientes a pesar de la RAFA llegan a curarse pero fallecen en mayor porcentaje, en relación a los pacientes con TBC en general no MDR, siendo coincidente el inicio de la RAFA en gran porcentaje, en los primeros meses de tratamiento (6 meses, Ethionamida fue la droga más usada y es la que está en mayor riesgo de causar muerte en estos pacientes; el sistema digestivo es el órgano más comprometido tanto en estos pacientes como en los no MDR. La infección por VIH es un factor de riesgo para aparición de RAFA y fallecimientos.

**Mitma Loayza Sergio**<sup>8</sup> realizó un estudio descriptivo en 14 pacientes del Hospital de Tingo María que ingresaron al esquema de

retratamiento estandarizado desde su implantación en 1997. Señala el autor, que la resistencia que presentaron los pacientes al ingreso del esquema de retratamiento: son de causa indeterminada (inicial-natural), en un 50% adquirida 28.5% y primaria 21.5%. La isoniacida y Rifampicina, drogas principales de primera línea son resistentes en un 100% y la Pirazinamida, la de menor resistencia. Señala el autor, que la población afectada está en el grupo etáreo comprendido entre 15-40 años, económicamente activa donde se incluyen 03 estudiantes. Casi todos los pacientes presentan reacciones adversas, siendo la etionamida la droga causante y en menor proporción la ciprofloxacina.

**Fernández S. y otros<sup>8</sup>** en su estudio sobre TB-MDR reporta que la falta de apego al tratamiento, el descuido de la vigilancia epidemiológica y el SIDA, son algunos de los factores que han favorecido el incremento de TB en el mundo y el surgimiento de cepas resistentes a los medicamentos antituberculosos de primera y segunda líneas; lo cual pone en riesgo el éxito de las campañas de control de la TB. En este artículo, el autor revisa la situación actual en el mundo sobre la prevalencia sobre la resistencia a medicamentos de primera línea, los mecanismos de acción de los medicamentos antituberculosos de primera línea y de adquisición de resistencia de las micobacterias. Las conclusiones de su análisis son que la resistencia de M tuberculosis a los medicamentos antituberculosos es la amplificación hecha por el hombre de un fenómeno natural. La administración del tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES), parece ser la forma más efectiva de disminuir esta resistencia,

pero se requiere del esfuerzo concertado de los gobiernos y de la sociedad. Es necesario fomentar y apoyar la investigación básica y epidemiológica de la TB y desarrollar y fomentar métodos de diagnósticos más rápidos y confiables, nuevos medicamentos antituberculosos y mejorar la efectividad de las vacunas contra la TBP.

**Mendoza A. y Gotuzzo E.**<sup>5</sup> publicaron un artículo de revisión, señalando que las enfermedades ocasionadas por micobacterias, constituyen sin dudas un capítulo importante de las patologías infecciosas en la historia de la humanidad encontrándose desde sus albores enfermedades tan antiguas como la tuberculosis y la lepra entre otras y que evolutivamente al igual que la humanidad ha afirmado sus mecanismos de supervivencia y resistencia a sustancias antibióticas.

Como otros microorganismos, la base de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* es la selección de bacterias mutantes con resistencia innata a las drogas antituberculosas existentes; así, en verdad a este fenómeno adaptativo-evolutivo surge una sub-población de *M. Tuberculosis* extremadamente al tratamiento antibioticoterápico múltiple, con un pronóstico de sobrevida sobre los pacientes y diferente al de las sub-poblaciones TB-MDR. Hacia Junio del 2008 la TB-XDR se ha reportado en 49 países entre ellas el Perú. Un solo caso de TB-XDR y el estudio de sus contactos deben ser enfocados como una emergencia sanitaria. El desarrollo de TB-XDR revela debilitamiento de los servicios asistenciales en el primer nivel de atención. Son factor de riesgo



asociados a TB-XDR: 1. El fracaso a un régimen antituberculoso que contiene drogas de segunda línea (un inyectable y una fluoroquinolona) y 2. contacto estrecho con un individuo con TB-XDR, que viene fracasando con drogas de segunda línea. El autor refiere que el enfoque que debe darse a la TB-XDR desde un punto de salud pública es el de una emergencia sanitaria, para controlar su diseminación (diagnóstico precoz, tratamiento oportuno, manejo integral y subvención del paciente y colaterales y aislamiento casos índices hasta que dejen de ser contagiantes).

### **1.3. Fundamentos**

#### **1.3.1 Marco Teórico**

El conocimiento de la tuberculosis o “peste blanca” como se le denominó, se describe desde la antigüedad; prueba de ello es que se ha podido identificar *Mycobacterium tuberculosis* de lesiones óseas en momias egipcias evidentes desde el año 2400 A.C. Sus características clínicas se conocieron desde antes del año 1000 A. C. Siendo llamada por los médicos de aquel entonces “pthisis”.<sup>9</sup>

Muchas son las teorías epidemiológicas que trataron de explicar la aparición y desarrollo de la tuberculosis en ciertas poblaciones y fue en 1882 que Roberto Koch, demostró el origen microbiano de la tuberculosis al descubrir el bacilo causante de la enfermedad realizando una nueva técnica de tinción, además de ser Koch iniciador en el campo de las

enfermedades infecciosas, con lo que junto a Krebs y Pasteur despertaron el interés sanitario de la época al considerar que toda enfermedad tenía su origen en un agente biológico, permitiendo de este modo la construcción de una etiología de base experimental y, como consecuencia, el surgimiento de la teoría microbiana de la enfermedad; reforzándose con esta teoría la opinión de que las enfermedades consistían en muchas entidades clínicas discretas, cada una causada por un agente diferente y cada una con determinadas manifestaciones mórbidas que conformaban síndromes identificables.<sup>10</sup>

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por bacterias del género *Mycobacterium* único de la familia *Micobacteriaceae*, la cual pertenece al orden *Actinomicetales*. El bacilo tuberculoso forma parte del complejo tuberculosis, donde además se ubican, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. canetti*.<sup>11</sup>

El *Mycobacterium tuberculosis* es el principal agente causante de enfermedad en el hombre, esta bacteria tiene forma de bacilo recto y delgado, mide aproximadamente de 0.4  $\mu\text{m}$  de ancho y 3  $\mu\text{m}$  de longitud, se caracteriza por no formar esporas, ser aerobia y alcohol ácido resistentes que se tiñen con dificultad.<sup>11,12</sup>

La infección es transmitida por tres vías: siendo la primera de ellas la aérea, la segunda la ingestión de alimentos contaminados y finalmente la inoculación directa; por lo que la endemia en la población, está dada por

la continuidad de la cadena de transmisión dependiente de factores como: la presencia de fuentes de infección, representada por los casos bacilíferos de tuberculosis pulmonar, el número de personas infectadas y la probabilidad de estas en desarrollar la enfermedad; por lo tanto el riesgo que se tiene para enfermar está en relación con el agente (bacilo causante de tuberculosis), las condiciones de inmunidad del huésped (ser humano) y el ambiente.<sup>12</sup>

El sistema respiratorio es la vía de infección más frecuente ya que las partículas o aerosoles que contienen la bacteria pueden ser liberados por un paciente con infección de tuberculosis activa, pudiendo ser inspiradas del aire contaminado, depositándose en las mucosas de las vías respiratorias superiores y viajando a los pulmones para instalarse y luego comenzar a crecer, es decir, a generar una tuberculosis activa. Por lo general, *Mycobacterium tuberculosis* puede causar algunos de los siguientes síntomas: tos aguda con duración de más de dos semanas, dolor en el pecho, esputo con sangrado, “flema proveniente de los pulmones”<sup>14</sup> debilidad o fatiga, pérdida de peso, falta de apetito, escalofríos, fiebre y sudoración nocturna.<sup>15</sup>

La exposición a los bacilos de la tuberculosis es un riesgo para el contagio y aún más si se pasan muchas horas en habitaciones pequeñas y cerradas, con un paciente con tuberculosis y prueba de expectoración positiva. Por lo que el grado de contacto y cercanía (contactos íntimos y prolongados) con un enfermo de tuberculosis es una característica de

exposición importante para que exista mayor riesgo para contraer la enfermedad.<sup>16</sup>

La mayoría de los individuos que respiran la bacteria de tuberculosis y llegan a infectarse son capaces de contenerla mediante su sistema inmunológico e inactivarla por un largo periodo sin causar la enfermedad, es decir, establecen una infección latente de tuberculosis; sin embargo, es de hacer mención que el bacilo aprovecha cualquier debilidad del sistema inmunológico para activarse, aunque la gran mayoría de las personas con una tuberculosis latente nunca desarrollan una tuberculosis activa; pese a que la micobacteria puede sobrevivir hasta 50 años o evolucionar hacia la diseminación temprana y progresiva de la enfermedad (5-10%). Es por lo anterior que la aparición del virus que ocasiona el Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA), la Diabetes Mellitus (DM) y los fenómenos de hambruna, sean potenciadores en el riesgo de superinfección exógena al comprometer al sistema inmunológico y detonan un ambiente propicio para que las bacterias se vean mas agresivas patológicamente hablando y adquieran resistencia a los medicamentos para la tuberculosis.<sup>15</sup>

La quimioterapia eficaz para la tuberculosis tiene más de seis décadas (1944), con el descubrimiento de la Estreptomicina; sin embargo, tratamientos exitosos de curación en aquel tiempo se lograron posterior al desarrollo de la Isoniacida (1952) y su combinación con Ácido p-aminosalicílico. Con el transcurrir del tiempo el cambio de tratamiento

hospitalario a consulta externa incrementó el fracaso terapéutico y la adquisición de drogoresistencia.<sup>14</sup>

El tratamiento de la tuberculosis, independientemente de su localización y gravedad, tiene como objetivo destruir todos los bacilos que hay en el organismo enfermo y conseguir la curación de la enfermedad para toda la vida del paciente; siendo el mayor riesgo del tratamiento, tanto a escala individual como comunitaria, causar una resistencia adquirida a los fármacos que se están administrando, por lo que hay que tener en cuenta dos principios básicos en el tratamiento antituberculoso: el uso simultáneo de varios fármacos y la duración suficiente del tratamiento. Los fármacos antituberculosos se clasifican en dos grupos en función de su eficacia, potencia, efecto tóxico y tolerabilidad, incluyéndose en el primero a los llamados de primera línea denominados así por ser los más eficaces, mejor tolerados, con menor número de reacciones adversas o efectos secundarios, además ser los más baratos: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Estreptomicina (S) y Etambutol (E) que se utilizan para el tratamiento inicial de la tuberculosis y el segundo grupo formado por los de segunda línea o de reserva incluye fármacos como: Protionamida (Pth), Cicloserina (Cs), Capreomicina (Cp), Clofazimina (Cfz), y Rifamicina (Rf), usados para las formas de tuberculosis resistentes a los anteriores o como alternativa en situaciones clínicas aisladas; finalmente, habría un tercer grupo de fármacos en donde se incluirían fármacos ya conocidos y utilizados en el tratamiento de otras enfermedades infecciosas, pero que también han demostrado

actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis* Ciprofloxacina (Cip), Levofloxacina (Lev), Ofloxacina (Ofi) y macrólidos, entre otros.<sup>7,17</sup>

Los grupos en riesgo de presentar reacciones adversas a fármacos antituberculosos son: los adultos mayores, las personas con desnutrición, gestantes y puérperas, las personas alcohólicas, los afectados con insuficiencia hepática o renal crónica, las personas con VIH/SIDA, tuberculosis diseminada y avanzada, atopia, anemia, DM, pacientes con antecedentes de presentar reacciones adversas a fármacos antituberculosos en familiares, enfermos recibiendo tratamiento irregular para tuberculosis y aquellos que además del tratamiento antituberculoso reciben fármacos por otras causas. Siendo obligatorio, en estos grupos, un seguimiento cercano a lo largo del tratamiento, realizando control clínico periódico y con diferentes pruebas de laboratorio.<sup>16,18</sup>

El tratamiento para la tuberculosis se distingue en primario acortado y retratamiento, administrándose para cualquier localización de la enfermedad. Los fármacos utilizados por la estrategia de control conocida como TAES (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado) son: H, R, Z, S y E. Al igual que otras bacterias, el bacilo de la tuberculosis presenta un alto porcentaje de resistencia a antibióticos, debido entre otros factores a sus particularidades de localización en el huésped, a la duración y características del tratamiento y a la existencia de comorbilidad con VIH/SIDA y Diabetes.<sup>9,18</sup>

El retratamiento de la tuberculosis es, quizás, uno de los puntos más difíciles del manejo de esta enfermedad, ya que dentro de las posibilidades de retratamiento se encuentran entidades microbiológicas y operativas tan diferentes como la recaída bacteriológica, el fracaso farmacológico, el abandono y la mala adherencia al tratamiento. Lo auténticamente preocupante es que se puedan dar las condiciones para que se seleccionen resistencias a los fármacos utilizados, hecho que ocurre, casi invariablemente, en los fracasos y abandonos parciales de la medicación; por lo se debe tener presente la tremenda importancia de la detallada y dirigida historia de fármacos tomados en el pasado para elaborar una pauta de retratamiento, con el conocimiento perfecto de todos los fármacos con acción frente a la tuberculosis, se puede diseñar un esquema de retratamiento que incluya un mínimo de tres fármacos nunca utilizados en el enfermo; siendo en múltiples ocasiones un problema la disponibilidad de medicamentos en el país más que una falta auténtica de los mismos y ello porque el retratamiento es tremendamente caro, sobre todo si necesita utilizar fármacos de segunda línea.<sup>16</sup>

La drogorresistencia se observa cuando el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* no es susceptible a los fármacos; siendo la mutación en éste bacilo la causante de resistencia farmacológica.<sup>19-21</sup>

Por otra parte, la resistencia natural es aquella que presentan las cepas silvestres, como fruto de su multiplicación. Sin embargo, ésta debe ser optada por los fármacos para que se exprese fenotípicamente.

Cuando esto se produce por una mala terapéutica (monoterapia real o encubierta) se da lugar a lo que se denomina resistencia adquirida o secundaria siendo en esta relativamente frecuente la aparición de cepas con multidrogorresistencia. Por último, si un paciente portador de una resistencia adquirida contagia a un paciente que previamente no ha tomado ningún tratamiento antituberculoso, le podrá ocasionar una tuberculosis con una resistencia (manifestándose en la mayoría de las veces a un sólo fármaco) que, en este caso, se denomina primaria o inicial, por ser enfermos nunca antes tratados. Por último, la resistencia conjunta a Isoniacida y a Rifampicina se estima tan grave que ya se le considera resistencia múltiple a fármacos y se conoce con el término “multidrogorresistente” (MDR, de la traducción del inglés “multidrug resistance”). Por lo tanto, las resistencias en tuberculosis son un fiel reflejo de una mala práctica en el tratamiento de esta enfermedad; por lo que la resistencia adquirida es una consecuencia directa de las malas terapéuticas y la resistencia primaria es sólo una clara evidencia de la transmisión de las cepas resistentes que existen en la comunidad.<sup>14,16</sup>

Un paciente con TB-MDR, que no recibe pronto tratamiento, representa riesgo al existir posibilidad de transmitir ésta forma grave a sus contactos, pudiendo ser: familiares que lo cuidan, amigos que lo apoyan, compañeros de trabajo y la sociedad.<sup>22</sup>

Se han descrito contagios de tuberculosis tras la exposición a un foco infeccioso durante unas horas; por lo que si se busca el control de la



enfermedad deberá realizarse el estudio de contactos como estrategia de combate en la cadena de transmisión, pues el panorama de control se visualiza complicado si consideramos que una tercera parte de la población ha estado en contacto con la micobacteria y uno de cada diez humanos desarrollará la enfermedad en algún momento de su vida, además de considerar que una persona con tuberculosis pulmonar bacilífera, infecta de 10 a 15 personas en el transcurso de un año y que se sabe que el 15% de todos los nuevos casos de enfermedad tuberculosa aparecen en los contactos, por lo que su estudio representa una gran rentabilidad.<sup>19,11,23</sup>

El riesgo de infección depende tanto de factores propios del caso índice (estado bacteriológico, retraso diagnóstico y presencia e intensidad de la tos) como de otros factores (susceptibilidad, proximidad y duración del contacto, medidas protectoras, hábitos higiénicos adecuados y concentración de bacilos en el aire), siendo la principal fuente de infección el hombre enfermo con tuberculosis pulmonar o laríngea que expele secreciones respiratorias que contienen bacilos.<sup>23</sup>

Dentro de las estrategias para combatir la tuberculosis el diagnóstico subyace como el pilar más importante permitiendo la atención y en consecuencia la minimización de riesgos de contagio y dispersión de la enfermedad. La baciloscopía con la tinción de Ziehl-Nelsen es la técnica de oro para el diagnóstico de tuberculosis activa en la mayoría de los laboratorios, diagnosticándose a los enfermos con

tuberculosis pulmonar que son bacilíferos, esto es, que son fuentes de diseminación de la enfermedad. Sin embargo, la sensibilidad se ve condicionada por factores tales como la localización de la enfermedad y su grado de afectación, la calidad de la muestra y el tiempo tomado por el observador para determinar la negatividad de la prueba; siendo que para que la baciloscopía sea positiva es preciso la muestra tenga entre 5000 y 10000 bacilos por mililitro. Podemos decir que cuando resulta positiva la baciloscopía prácticamente confirma una tuberculosis siendo indicación de iniciar tratamiento. Otra técnica básica que asegura con certeza la existencia de la enfermedad es el cultivo siendo a través de este que se confirma el diagnóstico de la tuberculosis en 20-30% de los casos de tuberculosis pulmonar. El cultivo tiene una sensibilidad mayor, pudiendo evidenciar un resultado positivo cuando existen de 10 a 100 bacilos en una muestra, su inconveniente es la larga espera en la obtención del resultado obtenido dos a cuatro semanas después de incubada la muestra, siendo el medio sólido elaborado a base de huevo (Lowestein-Yensen) el más barato y utilizado. Si se considera el total de casos con diagnóstico de tuberculosis pulmonar confirmado bacteriológicamente, la baciloscopía detecta 70-80% y el cultivo 20-30% el restante, cifras condicionadas por la situación epidemiológica.<sup>24,25</sup>

Los sistemas de cultivo líquido automatizado o semiautomatizado; la amplificación de ácidos nucleicos (PCR); el Ensayo Inmune Ligado a Enzima (ELISA); detección de ácido micólico en muestras sanguíneas o de orina por Cromatografía de Líquidos a Alta Presión (HPLC) e

identificación de ácido tuberculoesteárico en muestras de líquido cerebroespinal o de otro tipo por cromatografía de gases son importantes para el logro de la identificación de casos, el diagnóstico oportuno y la quimioprofilaxis. La determinación de la susceptibilidad de la micobacteria a los fármacos puede realizarse en medio para cultivo (sólido o líquido) como el Lowenstein-Jensen o Middlebrook 7H10 o con el sistema BACTEC MGIT 960. La resistencia a fármacos antituberculosos se da cuando el desarrollo de colonias de *M. tuberculosis* es mayor a la proporción crítica en presencia de los antibióticos probados en su Concentración Mínima Inhibitoria (CMI).<sup>26</sup>

El estudio de contactos de pacientes con tuberculosis constituye una estrategia poderosa en la lucha contra la enfermedad en la población y más aún si estos contactos conviven con pacientes que transitan por la multidrogorresistencia a la tuberculosis, por lo que los estudios de contactos son determinantes en la cadena de transmisión de la enfermedad.<sup>9,16,23</sup>

## **2. Objetivos del Estudio**

### **2.1. Objetivo principal**

Identificar los patrones de resistencia a drogas antituberculosas en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente en la Red Asistencial Sabogal -EsSalud entre el 2002 al 2011.

## **2.2. Objetivos específicos**

- Conocer las características epidemiológicas de los pacientes con drogorresistencia en la Red Asistencial Sabogal entre el 2002 al 2011.
- Identificar los patrones de multidrogorresistencia y extrema resistencia más frecuentes presentados en la Red Asistencial Sabogal entre el 2002 al 2011.
- Comprobar la asociación de los patrones de resistencia con las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con drogorresistencia de la Red Asistencial Sabogal entre el 2002 al 2011.
- Establecer la asociación entre el índice de masa corporal y el patrón de resistencia en los pacientes con drogorresistencia de la Red Asistencial Sabogal entre el 2002 al 2011.
- Establecer la asociación entre lugar de procedencia y el patrón de resistencia en los pacientes con drogorresistencia de la Red Asistencial Sabogal entre el 2002 al 2011.

## **II. Materiales y Métodos**

### **1. Diseño del Estudio**

Estudio de diseño retrospectivo y metodología observacional, transversal y descriptivo.

### **2. Materiales**

#### **2.1. Universo**

Esta investigación se realizó en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Asistencial Sabogal-EsSalud entre enero del 2002 a diciembre del 2011, se hizo una revisión de HC, tarjetas de control de todos los pacientes con TB que ingresaron en el esquema de retratamiento para TB MDR. Se encontraron que de los 536 casos ingresados, solo 349 (65%) contaban con pruebas de sensibilidad, de estos 35 (10%) resultaron siendo pansensibles por lo que retornaron a un esquema primario, 29 (8,3%) monoresistentes y 22 (6,3%) poliresistentes, quedando 263 (75,4 %) casos como muestra,

#### **2.2. Muestra de Estudio**

La muestra la conformaron todas las historias clínicas y tarjetas de control de asistencia y administración de medicamentos de los 263 pacientes ingresados en el esquema de retratamiento para TB MDR que fueron los que cumplieron los criterios de inclusión y no los de exclusión.

#### **a) Criterios de Inclusión (HC)**

- Pacientes con diagnóstico bacteriológico de TB-MDR.
- Paciente integrante del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis inscritos en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren y con seguimiento en la historia clínica.

#### **b) Criterios de Exclusión**

- Historias clínicas que no cuenten con hoja de seguimiento del tratamiento antituberculoso.
- Pacientes con historias clínicas incompletas y/o ilegibles.
- Pacientes que no cuenten demostración bacteriológica y prueba de sensibilidad completa.

### **2.3. Técnica de Recolección de Datos**

#### **Ficha de Datos**

Para este trabajo se construyó una Ficha de Datos para dar respuesta a los objetivos del estudio, incluyéndose en su estructuración todas las variables y parámetros identificados con el patrón de resistencia a drogas antituberculosas en pacientes con TB-MDR (Anexos).

### **2.4. Procesamiento y Análisis Estadístico**

Una vez recolectados los datos de cada paciente en la ficha respectiva, la información obtenida se deposita en una base de datos bajo el Programa SPSS V. 15.0 (Statistical Package for Social Sciences), en el

que se realizo el procesamiento y análisis. Se realizo un análisis univariado para los resultados de edad, sexo, nivel nutricional, procedencia, grado de instrucción, condición de ingreso y resistencia a drogas para obtener tasas y frecuencias, medias y desviaciones estándar.

### **III. RESULTADOS**

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes Multidrogoresistentes que contaban con pruebas de sensibilidad que fueron ingresados en el Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Alberto Sabogal Sologuren EsSalud en el periodo comprendido entre enero del 2002 a diciembre del 2011.

Se encontraron que de los 536 casos ingresados al esquema de retratamiento para TB MDR, solo 349 (65%) contaban con pruebas de sensibilidad, de estos 35 (6.5%) resultaron siendo pansensibles por lo que retornaron a un esquema primario, 29 (5,4%) monoresistentes y 22 (4,1%) poliresistentes, quedando 263 (49%) casos como muestra, que fueron los que cumplieron los criterios de inclusión y no los de exclusión.

Tomando como fuente los indicadores básicos institucionales de EsSalud del 2002 al 2011<sup>41</sup>, se tiene que hubo 7566 casos de tuberculosis reportados en estos años en la Red Asistencial Sabogal (RAS), representando los casos de TBC MDR (263) el 3,5% del total de casos de tuberculosis. Y se encontraron 5 casos de TBC XDR que representa el 2% de las TBC MDR.

De la muestra 263 (100%), 120 (46%) son del sexo femenino y 143 (54%)



del sexo masculino. Con respecto a la condición de ingreso se encontró 84 (32%) era antes tratado y 179 (68%) fueron casos nuevos.

**Tabla 1: Condición de Ingreso - Sexo**

		Sexo				Total	
		Femenino		Masculino			
		Nro	%	Nro	%	Nro	%
Condición de ingreso	Antes tratado	37	14%	47	18%	84	32%
	Nuevo	83	32%	96	37%	179	68%
Total		120	46%	143	54%	263	100%

La edad media fue de 39 años y la moda de 25 años siendo la edad mínima encontrada de 11 años y la máxima de 81 años.

Con respecto a la procedencia se encontró que 77 (29,3%) provenían del HASS que atiende pacientes del Callao, 75 (28,5%) referidos del Hospital Negreiros (Callao, San Martín de Porres), 41 (15,6%) del Hospital Marino Molina (Comas, Carabayllo), 20 (7,6%) del CAP M. Donrose (Ventanilla), 17 (6,5%) del Hospital O. Mongrut (San Miguel), 15 (5,7%) del CAP Fiori (San Martín de Porres), 9 (3,4%) del Hospital G, Lanatta (Huacho), 6 (2,3%) de la UBAP Los Olivos (Los Olivos) y 3 (1,1%) del CAP Puente Piedra.

**Tabla 2: Procedencia**

	Recuento	%
Callao	77	29.3
CAP Donrose	20	7.6
CAP. Fiori	15	5.7
H. Lanatta	9	3.4
H. Mongrut	17	6.5
H. M. Molina	41	15.6
H. Negreiros	75	28.5
CAP P. Piedra	3	1.1
UBAP Los Olivos	6	2.3
Total	263	100.0

En cuanto al nivel nutricional de los paciente con multidrogoressitencia se encontró que 35 (13.3%) se encontraban con Infrapeso, 180 (68,4%) tenían un IMC Normal, 42 (16%) estaban con sobrepeso y 6 (2,3%) con Obesidad.

**Tabla 3: Nivel Nutricional**

Nivel Nutricional (IMC)		
	Nro.	%
Infrapeso	35	13.3%
Normal	180	68.4%
Sobrepeso	42	16.0%
Obesidad	6	2.3%
TOTAL	263	100.0%

En cuanto a la presencia de comorbilidad, se evidenciaron 246 casos (93.5%) sin comorbilidad, 11 (4,2%) con Diabetes, 4 casos (4.2%) con HIV SIDA y 1 caso (0.4%) con uso de corticosteroides y 1 (0.4%) con Cáncer.

**Tabla 4: Comorbilidad**

		Recuento	%
Sin Comorbilidad		246	93.5%
Comorbilidad	Diabetes	11	4.2%
	HIV SIDA	4	1.5%
	Cáncer	1	0.4%
	Uso Corticosteroides	1	0.4%

En cuanto a presencia de contacto con pacientes con TB MDR, se tiene que 236 (89.7%) no tuvieron contacto conocido con pacientes con TB MDR, mientras que 27 (10,3%) si mencionaron contacto conocido con TB MDR.

**Tabla 5: Contacto TB MDR**

Contacto TB MDR		
	Recuento	%
No	236	89.7%
Si	27	10.3%

En cuanto al patrón de resistencia predominante, se encontraron 40 diferentes cepas, 32 cepas en pacientes nuevos y 23 cepas en pacientes antes tratados. En pacientes nuevos la cepa predominante fue H-R-S con 38 casos (14%) seguido de H-R con 32 casos (12.2%) y H-R-E-Z-S con 21 casos (8%), mientras que en los casos antes tratados la cepa predominante fue H-R con 16 casos (6.1%) seguido de H-R-S con 13 casos (4.9%) y H-R-E-Z-S con 8 casos (3%).

**Tabla 6: Patrones de Resistencia**

		Condición de Ingreso			
		Antes tratado		Nuevo	
		Recuento	%	Recuento	%
Patrón de Resistencia	H R S	13	4.9%	38	14.4%
	H R	16	6.1%	32	12.2%
	H R E Z S	8	3.0%	21	8.0%
	H R Z S	7	2.7%	16	6.1%
	H R E S	6	2.3%	15	5.7%
	H R E	5	1.9%	8	3.0%
	H R Z	3	1.1%	7	2.7%
	H R E S Km	5	1.9%	6	2.3%
	H R E Km	1	0.4%	5	1.9%
	H R E Z S Km	2	0.8%	3	1.1%
	H R Z S Km	3	1.1%	2	0.8%
	H R E Z	0	0.0%	3	1.1%
	H R Eto	0	0.0%	3	1.1%
	H R E S Km Eto	2	0.8%	1	0.4%
	H R E Z Km Cp Cfx	2	0.8%	0	0.0%
	H R E Z S Cfx Eto	1	0.4%	0	0.0%
	H R E Z S Cp	1	0.4%	0	0.0%
	H R S Km	1	0.4%	2	0.8%
	H R E Km Cp	2	0.8%	0	0.0%
	H R E Z S Km Cp Cfx Eto	0	0.0%	1	0.4%
	H R E Z S Km PAS	1	0.4%	0	0.0%
	H R E Km Eto	0	0.0%	1	0.4%
	H R Km Cp	1	0.4%	0	0.0%
	H R Km Eto	0	0.0%	1	0.4%
	H R E Z S Eto	0	0.0%	1	0.4%
	H R S Eto	0	0.0%	1	0.4%
	H R S Eto PAS	1	0.4%	0	0.0%
	H R Z Km	1	0.4%	1	0.4%
	H R S Km Cfx	0	0.0%	1	0.4%
	H R S Km Eto	0	0.0%	1	0.4%
	H R S PAS	1	0.4%	1	0.4%
	H R S Z	0	0.0%	1	0.4%
	H R E Z Km	1	0.4%	0	0.0%
	H R Z E Km	0	0.0%	1	0.4%
	H R Z Eto	0	0.0%	1	0.4%
	H R E S Km Cp Eto	0	0.0%	1	0.4%
	H R Z Km Eto	0	0.0%	1	0.4%
	H R Cfx	0	0.0%	1	0.4%
	H R E Eto	0	0.0%	1	0.4%
	H R Z S Km Cfx Eto	0	0.0%	1	0.4%

En cuanto a pacientes con TB XDR se encontraron 5 casos, encontrándose 2 casos en pacientes antes tratados con la misma cepa con resistencia a H-R-E-Z-Km-Cp-Cfx, y 3 casos en pacientes nuevos con cepas distintas mencionados en la tabla 7.

**Tabla 7: Patrón de resistencia en TB XDR**

	Condición de Ingreso			
	Antes tratado		Nuevo	
	Recuento	%	Recuento	%
H R E Z Km Cp Cfx	2	0.8%	0	0.0%
H R E Z S Km Cp Cfx Eto	0	0.0%	1	0.4%
H R S Km Cfx	0	0.0%	1	0.4%
H R Z S Km Cfx Eto	0	0.0%	1	0.4%

En cuanto a la resistencia individual en pacientes con TB MDR se tiene que el de mayor resistencia fue la Estreptomicina con 166 (63.1%), seguido de Etambutol con 105 (39.9%) y Pirazinamida con 90 (34.2%). En cuanto a drogas de segunda línea a la que se encontró, mayor resistencia es a la Kanamicina con 51 (19.4%), seguido de la Ethionamida con 20 (7.6%), con menor frecuencia se presentó resistencia a Capreomicina (3%), Ciprofloxacino (2,7%) y PAS (1.9%); y no se encontró resistencia a Cicloserina.

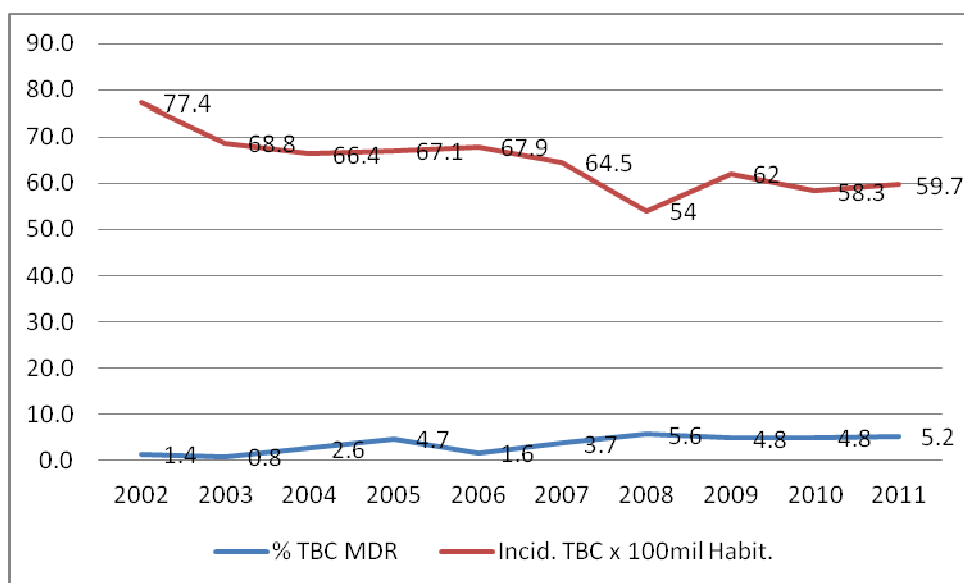
**Tabla 8: Resistencia individual**

	Recuento	%
Resistencia E	105	39.9%
Resistencia Z	90	34.2%
Resistencia S	166	63.1%
Resistencia Km	51	19.4%
Resistencia Cm	8	3.0%
Resistencia Cfx	7	2.7%
Resistencia Cs	0	0.0%
Resistencia Eto	20	7.6%
Resistencia PAS	5	1.9%

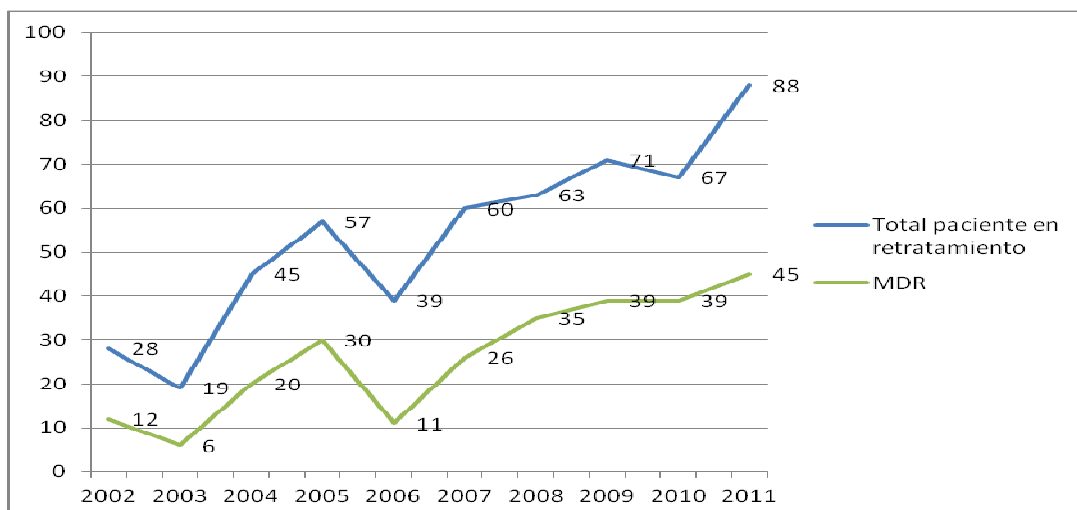
## DISCUSIÓN

Nuestro país, es el segundo con más carga de tuberculosis en las Américas, incluyendo los casos de tuberculosis multidrogoresistente.

El problema de la resistencia a los fármacos utilizados en el tratamiento de la TB aparece como un fenómeno preocupante en diversas partes del mundo; habiéndose identificado un porcentaje de resistencia que oscila entre el 5 y el 25% según el país <sup>2, 39</sup>. La OMS reporta 10% de resistencia, en el presente trabajo encontramos solo 3,5% de resistencia a lo largo de los 10 años, pero haciendo el análisis por años, observamos que la incidencia fue incrementando siendo la del 2011 de 5,2% ya semejante a otros estudios en otros países. Y como se evidencia en el gráfico siguiente mientras la incidencia de TBC en general fue decreciendo a lo largo de los años, la incidencia de la TBC MDR con respecto a todos los casos de TBC fue en aumento.

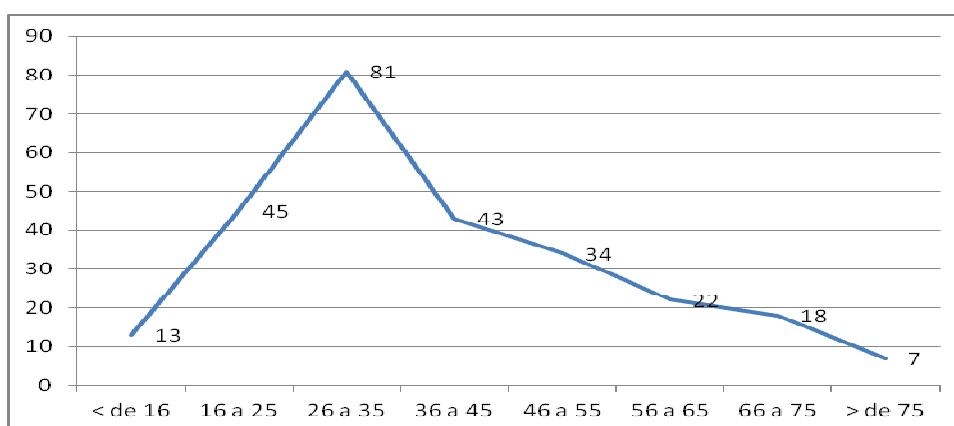


En el presente estudio encontramos que desde el 2002 al 2011 se evidencia un incremento en el número total de pacientes que ingresan en retratamiento (537 en total), de estos más o menos un 50% (263) son en sí TB MDR comprobado por cultivo y prueba de sensibilidad.



En cuanto a la distribución de los pacientes con TB MDR por sexo se encontró que 54% eran masculinos y 46% femeninos, que se asemeja a reportes de la unidad técnica de TB MDR (UT TBMDR) y a estudios previos.

En cuanto al grupo etario se encontró que la tercera parte de pacientes con TB MDR se encontraban entre los 26 a 35 años, y un 77% comprendía edades entre 16 a 55 años, es decir un 77% de casos se presento en población económicamente activa, que es muy similar a lo reportado por la UT TBMDR que fue de 80%. La edad media fue de 39 y una moda de 25, que ratifica la presencia de ésta enfermedad en la PEA.



Con respecto a la condición de ingreso se encontró una mayoría de casos nuevos (68%), respecto a los antes tratados (32%), que es semejante a los reportes de la UT TBMDR. Estos datos son muy elevados en comparación con el informe del 2008 de la OMS que encontraba una proporción de casos nuevos entre 0 a 28 %, y otros estudios encuentran porcentajes menores de casos nuevos<sup>40</sup>. Con estos resultados tenemos que aunque la aparición de multirresistencia está fuertemente asociada a una historia de tratamiento previo, parece que la transmisión de resistencias primarias está aumentando, esto sería explicado por que como se menciona también, en dicho informe de la OMS, el Perú es el país con mayor número de casos de TB MDR en América, por encima incluso de países como Brasil y México que quintuplican nuestra población, y considerando que el 80% de los casos de TB MDR se encuentran en Lima y Callao, se tiene que la capital peruana tiene una alta densidad de casos de TB MDR, lo cual incrementaría el riesgo de transmisión activa, y por lo tanto un mayor número de casos nuevos.

En cuanto a la procedencia un tercio es del hospital Sabogal que atiende pacientes del Callao, otro tercio del H. Negreiros que atiende pacientes de San Martín de Porres y parte del Callao, lo que nos muestra que el mayor porcentaje de pacientes con TB MDR procede del Callao y San Martín de Porres, mostrando al Callao como uno de los principales focos de TB MDR.

En cuanto al nivel nutricional se encontró que la mayoría de los pacientes se encontraban con IMC dentro de lo normal, por lo que a pesar de que la desnutrición constituye un factor de riesgo para TB, como observamos en los resultados la proporción de pacientes con infra peso es mínima, incluso se tiene un pequeño porcentaje de pacientes con obesidad.

En cuanto a la presencia de comorbilidades, las más frecuentemente encontradas son la diabetes y el VIH, lo cual no es diferente a lo encontrado en pacientes con TB sensible, por lo que en el presente

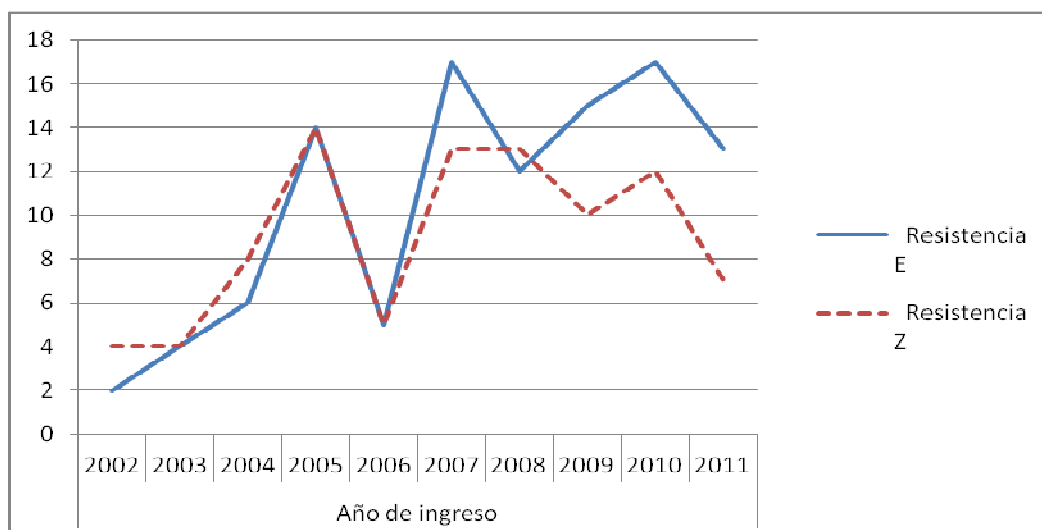


estudio no se podría demostrar una relación entre comorbilidad y TB MDR.

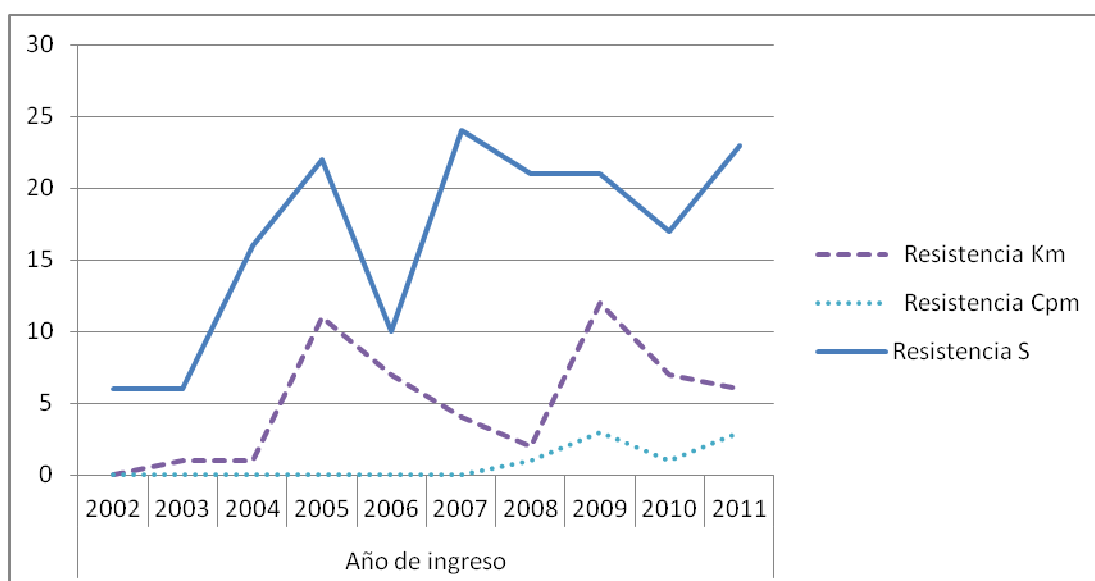
En cuanto a contactos con paciente TB MDR conocido, solo el 10% manifestaron haberlo tenido, este valor es bajo en comparación a estudios previos realizados en Centros de Salud del cono Norte de Lima en donde encontraron una fuerte relación entre contactos y TB MDR, esto podría deberse a que la población adscrita a la RAS tiene características diferentes a los de la población de los C.S. mencionados, por lo que sería necesario ampliar estudios en casos de TB sensible para poder comparar resultados.

En cuanto al patrón de resistencia, el más frecuente hallado fue la resistencia a H, R y S (20%), seguido de la multidrogoresistencia estricta (18%) y la resistencia completa a todas las drogas de primera línea (11%), estos resultados son similares a los de otros estudios previos en diversos centros de la ciudad de Lima.

En el siguiente grafico de variación de resistencia de drogas de 1ra línea en el tiempo, podemos evidenciar un incremento gradual de resistencia teniendo como pico el año 2007, tras el cual se ve estabilización o inclusive en el último año tendencia al descenso de la resistencia al E y Z, se tiene una resistencia individual para E de 40% y para Z de 35%.

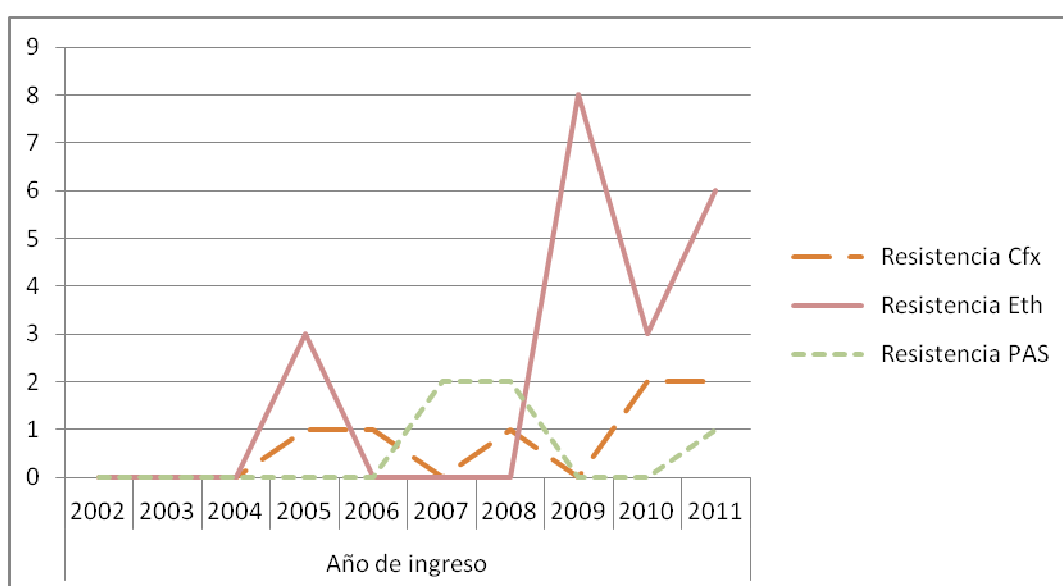


En cuanto a la resistencia a los aminoglucosidos, se observa que la tendencia es al incremento de la resistencia a estos, con cierta estabilización en los últimos años, teniendo además que la más alta tasa de resistencia es a la S (63%), en cuanto a las resistencias para Km y Cpm fueron de 19.4% y 3% respectivamente, estos valores son semejantes a lo reportados por la UT TBMDR.



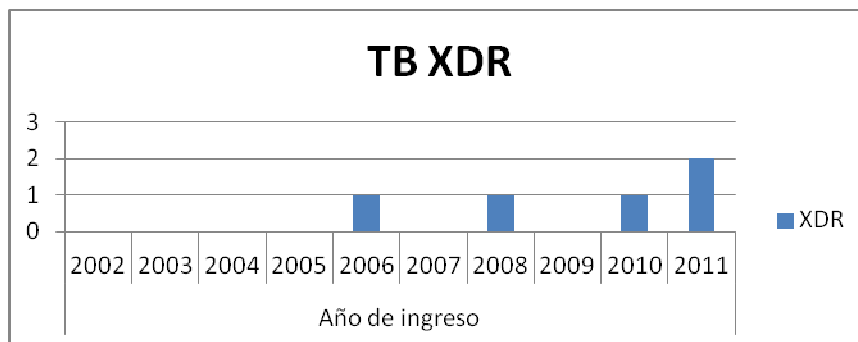
En cuanto a la resistencia al resto de drogas de segunda línea se evidencia un incremento en los últimos años, principalmente a la Eth, teniendo una resistencia individual de 7.6%, la Cfx de 2.7% y el PAS de 1.9%, estos valores muy por debajo de los reportes de la UT TBMDR que refieren 29.6% para Eth, 15.1% para Cfx y 6.4% para PAS, esto podría

ser debido a que las pruebas de sensibilidad realizadas en la RAS se hacen en el laboratorio de microbiología del Hospital Almenara, a diferencia de de las que informa la UT TBMDR que son del Instituto nacional de Salud (INS), solo en los últimos años es que las pruebas son realizadas también en el INS, así que tomando solo los últimos tres años encontramos valores que se acercan a los reportados por la Ut TBMDR, aunque aun inferiores, lo cual podría ser debido a diferencias en las características de la población adscrita a la RAS con respecto a la población que atiende el MINSA.



En todos los casos no se encontró resistencia a Cs, lo cual es concordante con reportes de la UT TBMDR que reportan alrededor de 1% de resistencia a esta.

En cuanto a la TB XDR, se encontraron 5 casos, observándose una tendencia de incremento en el número de casos, así tenemos que en el 2011 se presentaron 2 casos, con respecto a años previos en los que se presentaban solo 1 o ningún caso.



En estos pacientes se observó que el 60% presentaban resistencia a Cpm a la vez que a Km y como es requisito para ser considerado TB XDR el 100 % eran resistentes al aminoglucósido Km y a la quinolona Cfx (que fueron las que se reportaron en las PS), ninguno presentó resistencia a Cs y PAS, por lo que estas drogas serían aún una opción en el tratamiento de estos pacientes.

## **CONCLUSIONES**

1. Los casos de TBC MDR representaron el 3.5% de los casos de TBC, y a su vez los casos de TBC XDR representaron el 2% de los casos de TBC MDR. Observándose un incremento, en el tiempo, del porcentaje de TBC MDR (de 1.2% el 2002 a 5.2% el ultimo año).
2. Los patrones de multidrogoresistencia predominantes fueron de Isoniazida, Rifampicina, y Estreptomicina (19,3%) y la multidrogoresistencia estricta (18,3%).
3. Se observo un incremento de resistencia a drogas de segunda línea (Eth 7.6%, Cfx 2,7% y PAS 1.9%), pero en menor proporción a lo reportado a nivel nacional (Reporte UT TBMDR Eth 29,6%, Cfx 15,1% y PAS 6,4%).
4. No se encontró resistencia a la Cicloserina.
5. Las características epidemiológicas encontradas fueron similares al resto de estudios nacionales, es decir más frecuente en varones, frecuente el población económicamente activa.
6. Se evidencio tendencia al incremento de la TB XDR (4.4% de los casos de TBC MDR en el 2011).

## **RECOMENDACIONES**

1. Dada la tendencia al incremento de la incidencia de TB MDR y TB XDR, se recomienda la realización de pruebas de sensibilidad rápida a todos los casos de TB, para la detección precoz de TB resistente y así dar el tratamiento más adecuado en forma oportuna.
2. Desarrollar otra investigación para completar la presente, que englobe todos los casos de TB, para así poder obtener la asociación o no con la TB MDR de ciertas características epidemiológicas.
3. Fomentar en un nivel primario, la educación de la población en medidas de bioseguridad, ya que se encontró mayor incidencia de casos nuevos, lo cual explicamos por una alta densidad de casos de TB MDR, lo cual incrementaría el riesgo de transmisión activa.

## Referencias Bibliográficas

1. Daniel TM. The history of tuberculosis. Resp. Med. 2006; 100:1862-1870.
2. WHO. Global Tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2007.376).
- 2.1. Baltussen R. Floyd K, Dye C. Cost effectiveness analysis of strategies for tuberculosis control in developing countries. BMJ 2005; 331; 1364-1369.
3. Raviglioni, Mario C, Dixie E, Snider, Arata Kochi. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. JAMA 1995, 273(3): 220-226.
4. Grzybowski, S.A. Propósito de la historia natural de la tuberculosis. Bol Union Int Tuberc. Enf. Rep. 1991; 66: 2163-214.
5. Mendoza A, Gotuzzo E. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR), historia y situación actual. Acta Médica Peruana, 2008; 25(4): 236-246.
6. Ortiz Anchari RC. Perfil de resistencia a Drogas antituberculosas de primera línea en pacientes con tuberculosis Drogorresistente en el Hospital EsSalud Alberto Sabogal Sologuren (Marzo 2005-Enero 2008). Tesis Esp. Neumología UNMSM, 34 pp, cuadros, gráficos, 2009.

- 6.1. Llauca Flores, Pablo C. Susceptibilidad antimicrobiana y patrones de resistencia de cepas sensibles de *Mycobacterium tuberculosis* en el Establecimiento Penitenciario Lurigancho. DIAGNOSTICO Vol 50(2) Abril-Junio 2011. Pag 77-83.
7. Bustinza Oviedo LE. Reacciones adversas a Fármacos Antituberculosos en pacientes con Tuberculosis Pulmonar Multidrogorresistente en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-EsSalud (2000-2004). Tesis Esp. Neumología UNMSM, 39 pp, tablas, gráficos, 2005.
8. Mitma Loayza S. Tuberculosis Multirresistente: casuística, resistencia a drogas de primera línea en el Hospital de Tingo María. <http://sisbib.UNMSM.edu.pe/Bvrevistas/enf.torax/TB/multidrogo.1997>.
9. Mariscal MA. Conocimiento y estudio de contactos en pacientes con tuberculosis pulmonar en la jurisdicción VIII de Veracruz, Ver. Tesis para obtener el grado de maestro en Salud Pública, en el área disciplinar de epidemiología. Xalapa Enriquez; Veracruz. Octubre 2006, pp.99
10. Charles V. Historia de los conceptos de causa y enfermedad: Paralelismo entre la medicina y la fitopatología. IATREIA. 2007; 20(4): 407-21.
11. Zenteno CR, Santos RF, Flores ME, Mariscal MA, Ramírez PC. Tuberculosis y conocimiento de la enfermedad. Altepepaktli. 2005;



76(1/2): 26-32.

12. Grange J, Laszlo A. Serodiagnostic test for tuberculosis: a need for assessment of their predictive accuracy and acceptability. Bull WHO. 1990; 68: 571-6.
13. Montes VE. Prevalencia de tuberculosis pulmonar en pacientes con VIH/SIDA y sus factores asociados. Tesis para obtener el grado de maestro en Salud Pública, en el área disciplinar de epidemiología. Xalapa Enriquez; Veracruz. Febrero 2008, pp. 105.
14. Secretaría de Salud (SSA). Guía para la atención de pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente. México 1ra. Edición, 2004, pp. 76.
15. Zenteno CR, Juárez HA, Guevara GA. Tuberculosis y la importancia de incorporar nuevas metodologías diagnósticas. MedUNAB. 2003; 6(16): 46-51.
16. Caminero JA. Guía de tuberculosis para médicos especialistas. UICTER (Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias), México 2003.
17. Gómez AA. Tuberculosis, Abordaje farmacoterapéutico. OFFARM. 2007; 26(10): 88-94.
18. Rospigliosi DI, Santisteban SN, Herencia GE. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus. Un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Rev. Med. Hered.

2006; 17(3): 132-40.

19. Mukhopadhyay C, Garg A, Ayyagari A. First documented cure of a suggestive exogenous reinfection in polymyositis with same but multidrug resistant. M. tuberculosis. BMC Infectious Diseases. 2004; 4:63-72.
20. Caminero JA. Origen, presente y futuro de las resistencias en tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2001; 37(1): 35-42.
21. Pino PA, Gassiot NC, Rodríguez VJ, Páez PI, Barreto PJ, Hundián GPJ. Tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples drogas. Acta Médica. 1998; 8(1): 110-7.
22. Castillo OJ. La tuberculosis multirresistente en el Perú. ForoSalud-CIES. 2003; pp.48
23. UITB (Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. Med. Clin Barc. 1999; 112: 151-6.
24. Manzano JR, Blanquer R, Calpec JL, Caminero JA, Cállale J, Domínguez JA, García JM y Vidal R. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2008; 44(10): 551-66.
25. OMS/USAID. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis (normas y guía técnica). Parte I y II. 2008; pp. 64 y 107.
26. Zenteno R. Pasado, presente y futuro de las técnicas diagnósticas

- de tuberculosis. INER. 2003; 187(16): 181-6.
27. Tapia C, Sarti E, Kuri P, Ruiz-Matuz C, Velásquez O, et al. El Manual de Salud Pública, tomo 5. Editorial Intersistemas, SA de CV. México. 2003; pp. 823-1051.
  28. MINSA. Evaluación de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Año 2006.
  29. INS. Resistencia a Drogas Antituberculosas en el Laboratorio de Micobacterias del INS-2007. Reunión de Evaluación Nacional de la ESN-PCT. Componente laboratorio, La Molina, abril de 2008.
  30. OPS. Seminario-Taller. Respuesta sostenible para la Vigilancia y Control de la TB-MDR y la TB-XDR. Conclusiones y Recomendaciones claves. República Dominicana-Boca Chica del 28 al 30 de marzo, 2007.
  31. Raviglione M, Smith IM. XDR tuberculosis-implications for global public health. N Engl J Med 2007; 356: 656-9.
  32. Kumar P, Sharma N. Primary MDR-TB of the breast. Indian J. Chest Dis. Allied Sci. 2003; 45: 63-5.
  33. Lindquist SW, Steinmetz BA, Starke JR. Multidrug-resistant tuberculosis of the first cervical vertebra in an immunocompetent adolescent. Pediatr. Infect. Dis. J. 1997; 16: 333-6.
  34. Mirseidi SM, Tabarsi P, Edrissian MO, Amiri M, Farnia P et al. Primary multidrug-resistant tuberculosis presented as lymphadenitis in a patient without HIV infection. Monaldi Arch. Chest Dis. 2004;

61: 244-7.

35. Daikos GL, Cleary T, Rodríguez A, Fischl MA. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in patients with AIDS. *Int. J. Tuberc. Lun Dis.* 2003; 7: 394-8.
36. Sharma SK, Turaga KK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Jain NK, et al. Clinical and genetic risk factors for the development of multidrug-resistant tuberculosis in non-HIV infected at a tertiary care center in India: a case-control study. *Infect Genet Evol* 2003; 3: 183-8.
37. Alrajhi AA, Abdulwahab S, Almodovar E, Al-Abdely HM. Risk factors for drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2002; 23: 305-10.
38. Mendoza MT, Gonzaga AJ, Roa C, Velmonte MA, Jorge M, Montoya JC, et al. Nature of drug resistance and predictors of multidrug-resistant tuberculosis among patients seen at the Philippine General Hospita, Manila, Philippines. *Int J Tuberc Lun Dis* 1997; 1: 59-63.
39. World Health Organization WHO. Extensively drug resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:430-482.
40. Orenstein EW, Basu S., Shah NS, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug resistant tuberculosis: systematic review and meta analysis. *Lancet* 2009; 9 153-61.

41. Indicadores                      Basicos                      Institucionales                      Essalud  
http://www.essalud.gob.pe/transparencia/    ;    Memorias    Anuales  
Essalud http://www.essalud.gob.pe/estadistica-institucional/.

**ANEXO 1**  
**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**

Codigo: .....

**Patrón de resistencia a drogas antituberculosas en pacientes con tuberculosis  
multidrogo-resistente en la Red Asistencial Sabogal – EsSalud (2003-2011)**

IDENTIFICACION: ..... H. CL.: .....

Edad: ..... años                      Sexo: .....

Procedencia: .....                      Instrucción: .....

IMC: .....                      FECHA DE INGRESO: .....

COMORBILIDAD: DM ☐   HIV ☐   CANCER ☐   OTRAS.....

HABITOS:   TABACO ☐   ALCOHOLISMO ☐   ESTUPEFACIENTES ☐

CONTACTO TBC MDR:   SI ☐                      NO ☐.

CONDICION DE ADMISION: NUEVO ☐                      ANTES TRATADO ☐.

PRUEBA DE SENSIBILIDAD:                      S                      R

ISONIAZIDA:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RIFAMPICINA:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ETAMBUTOL:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIRAZINAMIDA:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ESTREPTOMICINA:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KANAMICINA:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CAPREOMICINA:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CIPROFLOXACINO:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CICLOCERINA:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ETHIONAMIDA:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CONDICION EGRESO: .....